

トピックス

がんのグルタミン代謝

奥羽大学歯学部口腔機能分子生物学講座口腔生化学分野 加藤 靖正

最近、がん研究において古典的な代謝研究が再び脚光を浴びてきている。がんの代謝といえば、Warburg効果と称される好気的な環境下での解糖系を主体としたATP産生機構が想起される。がん細胞は旺盛な増殖力で血管から遠く離れるに従い組織内は低酸素分圧となるため、酸素を必要とするKrebs cycle (TCA cycle) に共役した電子伝達系を用いずにATP産生を解糖系に依存している。また、これらの代謝酵素の発現は低酸素下で促進されることはがん細胞の適応能力の高さを示している。では、がん細胞にとってKrebs cycleは不要な代謝機構なのかというと、そうではない。ごく最近“From Krebs to Clinic: glutamine metabolism to cancer therapy”と題されたReview articleが掲載された¹⁾。本稿では、その一端についてご紹介する。

グルタミンは、血中の遊離アミノ酸のうち最も濃度が高い (~ 500 μ M)。グルタミンのアミノ酸プールに対する割合は、血中では20%、骨格筋では40%に達する。アンモニアは肝臓での尿素回路により無毒化されるだけでなく、骨格筋、脳、腎臓などではグルタミン酸と縮合してグルタミンとなることで無毒化している。非必須アミノ酸であるグルタミンはがん細胞の生存に“必須”なアミノ酸として、世界初の培養細胞株HeLa細胞（子宮頸がん由来）の培養に必須なアミノ酸であることが報告されたのが1956年である。グルタミンはアミノ酸トランスポーター (ASCT2 (SLC1A5)等) を介して細胞内に取り込まれると、グルタミナーゼ (腎臓型, GLS; 肝臓型, GLS2) によりグルタミン酸へ代謝され、一方ではグルタチオンとなり活性酸素のスカベンジャーとして利用され、一方では α ケトグルタル酸を介してKrebs cycleへ入る。この目的は、電子伝達系と共役してATP産生を担うというよりはむしろ、多様な代謝産物の供給源として機能している。例えば、ピルビン酸、NADPH + H⁺、アスパラギン酸などである。中でもアスパラギン酸は、グルタミンとともに核酸の塩基合成に欠かせない窒素の供給源となっている。一方、コラーゲンやHIF1 (hypoxia inducible factor 1) 合成に欠かせないプロリンもグルタミンから代謝される。このように、グルタミンは、非必須アミノ酸の合成源として機能しており、その割合は50%にも達している。

ASCT2やGLSはがん遺伝子c-MYCにより発現亢進することが示されており、がん細胞はグルタミンを効率良く取り込み利用している。LAT1

(SLC7A5) は大型側鎖を有する中性アミノ酸とグルタミンの交換体である。LAT1により取り込まれたロイシンはRAG (Ras-related GTPase) の活性化を介して、また、グルタミン自身もARF1 (ADP ribosylation factor 1) の活性化を介してmTORキナーゼ (the mechanistic target of rapamycin kinase) を活性化しがん細胞の生存シグナルを増強している。実際、グルタミンのトランスポーターとして利用されるASCT2やLAT1、グルタミン酸のトランスポーターとして利用されるxCT (SLC7A11) 発現の高い舌癌症例での予後が不良である²⁾。一方、GLS2は、がん抑制遺伝子p53により増加し、p53自身は放射線照射により増加する。このことは、放射線照射により増強されたグルタミン代謝が放射線抵抗性に寄与していることを示唆している。ノーベル賞で話題になったオートファジーにもグルタミンが関与し、がん細胞の生存に寄与していることが示されている。

現在グルタミン代謝を標的とした薬剤の開発が進んでいる。例えばGLSやASCT2に対する阻害剤やグルタミンの不活性なアナログ (glutamine mimic) などがある。L-アスパラギナーゼ (1971年販売開始) の作用点が、アスパラギンの枯渇だけでなく、供給源でもあるグルタミンの枯渇を行うことにあることが解ってきた。xCTに対しては抗炎症作用で承認されているサルファサラジンが有効であることが示されている。サルファサラジンは、がんの再発転移に重要ながん幹細胞を標的とした治療に有効³⁾であることが示され、今後に期待したい。

がんは発生母地により主因となるがん遺伝子やがん抑制遺伝子が異なるが、グルタミン代謝もその影響により代謝の方向性が異なる。従って、新たな薬剤の開発の必要性とともに、個々の癌の性質に合わせたオーダーメイド医療が必要なのは言うまでもない。

文 献

- 1) Altman, B. J., *et al.* : From Krebs to clinic: glutamine metabolism to cancer therapy. *Nat. Rev. Cancer* **16**(10) : 619-634 2016.
- 2) Toyoda, M., *et al.* : Prognostic significance of amino-acid transporter expression (LAT1, ASCT2, and xCT) in surgically resected tongue cancer. *Br. J. Cancer* **110** : 2506-2513 2014.
- 3) Yoshida, G. J. and Saya, H. : Therapeutic strategies targeting cancer stem cells. *Cancer Sci.* **107**(1) : 5-11 2016.